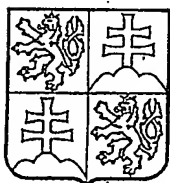


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

272 944

(21) PV 1456-89.T  
(22) Přihlášeno 08 03 89

(40) Zveřejněno 13 06 90  
(45) Vydáno 16 12 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 C 323/32

(75) Autor vynálezu

JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.,  
ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc.,  
KMONÍČEK VOJTĚCH ing.,  
POMYKÁČEK JOSEF,  
HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSc.,  
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

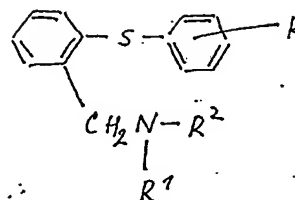
(54)

Způsob přípravy nových derivátů  
benzylaminu a jejich solí

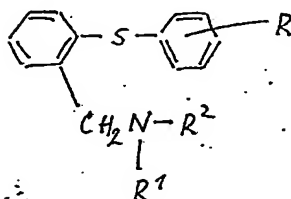
(57) Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nových derivátů benzylaminu obecného vzorce I, ve kterém R značí  $(OH)_n$ , kde n je číslo 1 nebo 2 a v případě, že n je 2, jsou hydroxyskupiny v libovolné poloze.

$R^1$  a  $R^2$  jsou buď stejné a značí atom vodíku, ethyl, propyl nebo isopropyl, nebo jsou různé, v tom případě

$R^1$  je 2-dimethylaminoethyl a  $R^2$  značí atom vodíku nebo methyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látky podle řešení jsou meziprodukty syntézy farmakodynamicky účinných látek a jejich soli mají antimikrobiální účinky in vitro. Způsob přípravy látek podle řešení spočívá v demethylaci příslušných methoxysloučenin, přičemž demethylaci lze provést (a) zahříváním s hydrochloridem pyridinu, (b) reakcí s bromidem boritým a (c) zahříváním s 48% kyselinou bromovodíkovou. Řešení zahrnuje též přípravu solí látek vzorce I.



Vynález se týká způsobu přípravy nových derivátů benzylaminu obecného vzorce I,



(I),

ve kterém R značí jednu nebo dvě hydroxylové skupiny v libovolných polohách benzenového jádra,  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou buď stejné a značí atom vodíku, ethyl, n-propyl nebo isopropyl, nebo jsou různé a v tom případě  $\text{R}^1$  je 2-dimethylaminoethyl a  $\text{R}^2$  značí atom vodíku nebo methyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I jsou meziprodukty přípravy farmakodynamicky účinných látek a jejich soli vykazují v testech in vitro antimikrobiální účinky, což z nich činí potenciální chemoterapeutika. Přitom je jejich akutní toxicita na myších při orálním podání relativně nízká. Konkrétní hodnoty aktivity a toxicity jsou dále uvedeny pro tyto látky:

- 2-(2,5-Dihydroxyfenylthio)benzylamin(hydrogenmaleinát) /látká A/
- 2-(3,4-Dihydroxyfenylthio)benzylamin(hydrobromid) /látká B/
- N,N-Diethyl-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin(hydrochlorid) /látká C/
- N,N-Diethyl-2-(4-hydroxyfenylthio)benzylamin(hydrochlorid) /látká D/
- N,N-Dipropyl-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin(hydrochlorid) /látká E/
- N,N-Dipropyl-2-(4-hydroxyfenylthio)benzylamin(hydrochlorid) /látká F/
- N,N-Di(isopropyl)-2-(2-hydroxyfenylthio)benzylamin(hydrochlorid) /látká G/
- N,N-Di(isopropyl)-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin(hydrochlorid) /látká H/
- N,N-Di(isopropyl)-2-(4-hydroxyfenylthio)benzylamin(hydrochlorid) /látká J/
- N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin(bis(hydrogenmaleinát)) /látká K/

Toxikologická a aktivitní data o právě uvedených látkách A až K:

(i) Akutní toxicita na myších při orálním podání, hodnoty  $\text{LD}_{50}$  v mg/kg:  
A, 598; B, 665; C, 222; D, 404; E, 1 379; G, 1 146; J, 704.

(ii) Antimikrobiální aktivita in vitro; uvedeny příslušné mikroorganismy a minimální inhibiční koncentrace v mg/l, pokud jsou v oblasti zajímavě nízkých hodnot:

Streptococcus  $\beta$ -haemolyticus: A, 100; C, 16; D, 32; E, 8; F, 128; G, 16; H, 128; J, 8; K, 128.

Streptococcus faecalis: C, 32; D, 64; E, 8; F, 64; G, 32; H, 64; J, 8.

Staphylococcus pyogenes aureus: A, 100; B, 100; C, 32; D, 32; E, 16; F, 128; G, 64; H, 128; K, 64;

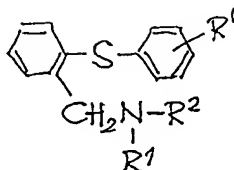
Pseudomonas aeruginosa: A, 50; B, 50; C, 64; D, 64; E, 64; G, 128; J, 64.

Proteus vulgaris: A, 50; B, 25; C, 64; D, 64; F, 128; G, 128; H, 128.

Escherichia coli: C, 64; G, 128.

Trichophyton mentagrophytes: A, 50; B, 50; D, 50; F, 50; H, 50.

Způsob přípravy látek vzorce I podle vynálezu spočívá v demethylaci látek obecného vzorce II,



(II),

ve kterém  $R'$  značí jednu nebo dvě methoxyskupiny v libovolných polohách benzenového jádra a  $R^1$  a  $R^2$  značí totéž jako ve vzorci I.

Demethylaci lze provést různými způsoby, z nichž předmětem vynálezu jsou zejména tyto:

- (i) Zahřívání s hydrochloridem pyridinu na 200 až 220 °C.
- (ii) Reakce s bromidem boritým v chloroformu, dichlormethanu nebo v chlorbenzenu při teplotě místnosti.
- (iii) Zahřívání s 48% kyselinou bromovodíkovou k varu pod zpětným chladičem, tj. na teploty 120 až 130 °C.

Výchozí látky, tj. benzylaminové deriváty vzorce II, jsou nové a způsoby jejich přípravy z látek známých jsou popsány v příkladech. Všechny nové látky ve vynálezu popsané byly po stránce identity zajištěny obvyklými analytickými a spektrálními metodami. Konečné produkty, tj. aminy vzorce I, jsou krystalické nebo olejovité a neutralizací farmaceuticky nezávadnými kyselinami poskytují krystalické soli, jejichž způsob přípravy tvoří součást předmětu vynálezu. Příklady znázorňují možnosti vynálezu. Nepopisují všechny možnosti vynálezu.

#### Příklad 1

##### 2-(2-Hydroxyfenylthio)benzylamin

Směs 5,8 g 2-(2-methoxyfenylthio)benzylaminu a 14 g hydrochloridu pyridinu se zahřívá za míchání 30 min na teplotu 210 až 215 °C pod vzdušným chladičem. Po ochlazení se zředí 300 ml vody a vyloučený krystalický hydrochlorid žádané látky se odsaje, promyje trochou vody a vysuší ve vakuu; 4,1 g (65 %), t. t. 256 až 258 °C (ethanol-petrolether). Báze se uvolní působením vodného amoniaku a izoluje se extrakcí chloroformem, t. t. 150 až 150,5 °C (ethanol). Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu a přidáním etheru se získá krystalický hydrogenmaleinát, t. t. 187 až 187,5 °C (ethanol).

Potřebný výchozí 2-(2-methoxyfenylthio)benzylamin je látkou novou, která se připraví za známé kyseliny 2-(2-methoxyfenylthio)benzoové (Šindelář K. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 47, 1367 (1982); čs. autorské osvědčení č. 202 241) dále popsaným postupem:

K míchané směsi 26 g kyseliny 2-(2-methoxyfenylthio)benzoové, 250 ml benzenu a 2 kapek dimethylformamidu se přikape 39,3 g thionylchloridu a směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Benzen a zbytky thionylchloridu se zcela odstraní odpařením, teplý odparek se rozpustí v 65 ml cyklohexanu a roztok se ponechá 2 h v chladničce krystalizací;

25,9 g (93 %) 2-(2-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, t. t. 96,5 °C (cyklohexan).

Ke 150 ml 25% vodného amoniaku se při 10 °C za prudkého míchání přikape během 25 min roztok 25 g předešlého chloridu ve 250 ml benzenu. Směs se míchá ještě 1 h při teplotě místnosti, vyloučený 2-(2-methoxyfenylthio)benzamid se odsaje, promyje se vodou a vysuší ve vakuu; 22 g (95 %), t. t. 131 °C (ethanol).

K roztoku 9,4 g hydridu lithnohlinitého ve 200 ml etheru se za míchání přikape suspenze 20,9 g předešlého amidu v 600 ml etheru. Směs se potom za míchání vaří 7 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení na 0 °C se za míchání rozloží postupným pomalým přidáním 10 ml vody, 10 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a 30 ml vody. Míchá se 30 min a pevná látka se odsaje. K filtrátu se za míchání přidá 8,1 ml konc. kyseliny chlorovodíkové, směs se 10 min míchá a ponechá 2 h v chladničce. Vyloučený krystalický hydrochlorid 2-(2-methoxyfenylthio)benzylaminu se odsaje, promyje etherem a vysuší ve vakuu; 17,5 g (77 %), t. t. 213 až 214 °C (ethanol). Rozkladem vodným amoniakem se uvolní báze, která se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá jako krystalická látka, t. t. 50 až 51 °C (cyklohexan).

#### Příklad 2

##### N,N-Diethyl-2-(2-hydroxyfenylthio)benzylamin

Podobně jako v příkladu 1 se provede demethylace 9,0 g N,N-diethyl-2-(2-methoxyfenylthio)benzylaminu zahříváním s 30 g hydrochloridu pyridinu 30 min na 220 °C. Po ochlazení se směs zředí vodou, zalkalizuje se hydrogenuhličitanem sodným a uvolněná báze se izoluje extrakcí 1,2-dichlorethanem. Zpracováním extraktu se získá v surovém stavu jako olej ve výtěžku 5,4 g. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přidávkem etheru se získá 3,0 g hydrochloridu (31 %) žádané látky, t. t. 166 až 168 °C (ethanoether).

Výchozí N,N-diethyl-2-(2-methoxyfenylthio)benzylamin, který je nový, se připraví dále popsaným způsobem:

K roztoku 10,5 g diethylaminu ve 100 ml benzenu se přidá za míchání při 0 °C roztok 20,0 g 2-(2-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, viz příklad 1, v 200 ml benzenu. Směs se míchá 2 h při teplotě místnosti, vyloučený hydrochlorid diethylaminu se odstraní filtrací, benzenový filtrát se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek -N,N-diethyl-2-(2-methoxyfenylthio)benzamid- se přiměje ke krystalizaci triturací s petroletherem; 20,5 g (91 %), t. t. 87 až 89 °C (vodný ethanol).

Podobně jako v příkladu 1 se provede redukce 6,5 g předešlého amidu ve směsi 50 ml benzenu a 200 ml etheru pomocí 6,0 g hydridu lithnohlinitého v 500 ml etheru. Získá se 10,2 g (74 %) olejovitého N,N-diethyl-2-(2-methoxyfenylthio)benzylaminu, který poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 182 až 184 °C (ethanol-ether).

#### Příklad 3

##### N,N-Dipropyl-2-(2-hydroxyfenylthio)benzylamin

Jako v příkladu 1 se získá zahříváním 10,0 g N,N-dipropyl-2-(2-methoxyfenylthio)benzylaminu s 23,0 g hydrochloridu pyridinu na 215 °C 5,5 g (52 %) hydrochloridu žádané látky, který krystalizuje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 225 až 227 °C.

Potřebný výchozí N,N-dipropyl-2-(2-methoxyfenylthio)benzylamin (báze olejovitá; hydrochlorid, t. t. 173 až 175 °C (ethanoether)) se připraví podobně jako v příkladu 2 z 2-(2-methoxyfenylthio)benzoylchloridu (příklad 1) přes N,N-dipropyl-2-(2-methoxyfenylthio)benzamid (olej).

## Příklad 4

## N,N-Di(isopropyl)-2-(2-hydroxyfenylthio)benzylamin

K roztoku 9,2 g N,N-di(isopropyl)-2-(2-methoxyfenylthio)benzylaminu v 80 ml chlorbenzenu se při 10 °C za míchání během 30 min přikape roztok 10,6 g bromidu boritého ve 30 ml chlorbenzenu. Směs se míchá 7 h při teplotě místnosti, ponechá se v klidu přes noc a potom se za míchání přidá roztok 4,0 g kyseliny methansulfonové v 60 ml vody. Prudce se míchá 30 min a potom ponechá 12 h v klidu. Vodná vrstva s vyloučeným olejem u dna se oddělí, zalkalizuje se 20% roztokem hydroxidu sodného, přidá se 150 ml ethanolu a směs se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Ethanol se oddestiluje, pH zbytku se upraví kyselinou octovou na 8,5 a vyloučený žádaný produkt se odsaje; 4,2 g (51 %), t. t. 83 až 85 °C (vodný methanol). Neutralizací poskytuje krystalický hydrochlorid, t. t. 198 až 200 °C (ethanol-ether).

Použitý výchozí N,N-di(isopropyl)-2-(2-methoxyfenylthio)benzylamin (báze je olejovitá; hydrochlorid, t. t. 182 až 184 °C) se získá podobně jako v příkladu 2 z 2-(2-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, viz příklad 1, přes krystalický N,N-di(isopropyl)-2-(2-methoxyfenylthio)benzamid, t. t. 121 až 123 °C (cyklohexan).

## Příklad 5

## 2-(3-Hydroxyfenylthio)benzylamin

Podobně jako v příkladu 1 se provede demethylace 11,0 g 2-(3-methoxyfenylthio)benzylaminu zahříváním s 26 g hydrochloridu pyridinu na 210 až 215 °C po dobu 30 min. Po ochlazení se rozpustí v 300 ml vody, zalkalizuje se 20% hydroxidem sodným a zfiltruje se s aktivním uhlím. Filtrát se okyslí kyselinou octovou a pH směsi se upraví pomocí hydrogenuhlíčitanu sodného tak, aby se vyloučilo maximum produktu, který se izoluje extrakcí chloroformem. Zpracováním extraktu se získá 9,6 g (93 %) surového produktu, který krystalizuje po trituraci se směsí petroletheru a etheru (2 : 1), t. t. 127 až 128 °C (ethanol-petrolether). Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu a přidávkem etheru se získá krystalický hydrogenmaleinát, t. t. 144,5 °C (ethanol-ether).

Potřebný výchozí 2-(3-methoxyfenylthio)benzylamin se připraví podobně jako v příkladu 1 ze známé kyseliny 2-(3-methoxyfenylthio)benzoové (Bártl V. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 2301 (1973)) přes tyto meziproducty:

2-(3-Methoxyfenylthio)benzoylchlorid, t. t. 101 až 101,5 °C (cyklohexan);

2-(3-methoxyfenylthio)benzamid, t. t. 120,5 °C (ethanol).

Samotný 2-(3-methoxyfenylthio)benzylamin je olejovitý; poskytuje krystalický hydrochlorid, t. t. 161 až 162 °C (ethylacetát).

## Příklad 6

## N,N-Diethyl-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin

Jako v příkladu 1 se provede demethylace 5,3 g N,N-diethyl-2-(3-methoxyfenylthio)benzylaminu zahříváním s 12,0 g hydrochloridu pyridinu na 215 °C (v dusíkové atmosféře). Zpracováním se získá 3,3 g hydrochloridu žádané látky, t. t. 155 až 157 °C (ethanol-ether). Příslušná báze je olejovitá.

Potřebný výchozí N,N-diethyl-2-(3-methoxyfenylthio)benzylamin (báze olejovitá s t. v. 160 až 162 °C) se připraví podobně jako v předešlých příkladech z 2-(3-methoxyfenylthio)-

benzoylchloridu, viz příklad 5, přes olejovitý N,N-diethyl-2-(3-methoxyfenylthio)benzamid.

#### Příklad 7

##### N,N-Dipropyl-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin

Získá se podobně, jak je to popsáno v příkladu 4, demethylací N,N-dipropyl-2-(3-methoxyfenylthio)benzylaminu v chloroformu pomocí bromidu boritého ve výtěžku 72 %. Báze je olejovitá; hydrochlorid, t. t. 204 až 206 (ethanol-ether).

Potřebný výchozí N,N-diethyl-2-(3-methoxyfenylthio)benzylamin (olejovitá báze s t. v. 165 až 168 °C/0,13 kPa) se připraví podobně jako v předchozích příkladech z 2-(3-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, viz příklad 5, přes olejovitý N,N-dipropyl-2-(3-methoxyfenylthio)benzamid.

#### Příklad 8

##### N,N-Di(isopropyl)-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin

Získá se podobně jako v předešlém příkladu demethylací N,N-di(isopropyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzylaminu v chloroformu pomocí bromidu boritého ve výtěžku 77 %. Báze je olejovitá; hydrochlorid je krystalický a taje při 191 až 193 °C (ethanol).

Potřebný výchozí N,N-di(isopropyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzylamin (olejovitá báze ze vroucí při 172 až 175 °C/0,13 kPa) se připraví podobně jako v předchozích příkladech z 2-(3-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, viz příklad 5, přes krystalický N,N-di(isopropyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzamid, t. t. 98 až 100 °C (benzen-hexan).

#### Příklad 9

##### N-(2-Dimethylaminoethyl)-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin

Směs 2,55 g dihydrochloridu N-(2-dimethylaminoethyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzylaminu a 20 ml 48% kyseliny bromovodíkové se zahřívá 6,5 h na 120 °C pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí vodou, zalkalizuje se vodným amoniakem a produkt se extrahuje chloroformem. Zpracováním extraktu se získá olejovitá báze, která neutralizací kyselinou maleinovou v acetonu poskytuje 3,5 g krystalického bis(hydrogenmaleinatu), t. t. 152,5 až 153,5 °C (ethanol).

Potřebný výchozí N-(2-dimethylaminoethyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzylamin se získá takto:

K míchanému roztoku 12,0 g 2-dimethylaminoethylaminu v 50 ml benzenu se přikape roztok 15 g 2-(3-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, viz příklad 5, ve 150 ml benzenu při 10 až 20 °C během 10 min. Směs se míchá 4 h, po stání přes noc se promyje vodou a benzenový roztok se odpaří. Získá se 17,8 g (teorie) N-(2-dimethylaminoethyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzamid, který je olejovitý.

Celé množství surového amidu se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu, za míchání se přidá 4,3 g hydridu sodnoboritého a v dusíkové atmosféře se přikape 15 g bortrifluorid-etheratu. Směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, vaří se 3 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se přidá 20 ml konc. kyseliny chlorovodíkové, směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se zalkalizuje 100 ml 20% hydroxidu sodného a produkt se extrahuje etherem. Zpracováním extraktu se získá olejovitá báze, která se převede na krystalický dihydrochlorid N-(2-dimethylaminoethyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzylaminu, t. t. 174 až 177 °C (ethanol).

## Příklad 10

## N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-2-(3-hydroxyfenylthio)benzylamin

Směs 3,85 g N-methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzylamin-dihydrochloridu a 25 ml 48% kyseliny bromovodíkové se zahřívá 7 h na 120 °C pod zpětným chladičem. Po zředění vodou se alkalizuje vodným amoniakem a extrahuje se chloroformem. Zpracováním extraktu se získá surová olejovitá báze, která neutralizací kyselinou maleinovou v acetonu poskytuje 5,15 g krystalického bis(hydrogenmaleinatu), t. t. 148 až 151,5 °C (ethanol).

Dihydrochlorid výchozího aminu se připraví např. takto:

Směs 15 g olejovitého N-(2-dimethylaminoethyl)-2-(3-methoxyfenylthio)benzylaminu, 12 ml kyseliny mravenčí a 18 ml 36% vodného formaldehydu se zahřívá 7 h na vroucí vodní lázni. Po ochlazení se okyslí 10 ml kyseliny chlorovodíkové, promyje se etherem, vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a produkt se extrahuje etherem. Zpracováním extraktu se získá 9,0 g surové báze, která se neutralizací etherickým chlorovodíkem převede na krystalický dihydrochlorid (5,7 g), t. t. 168 až 175 °C (ethanol-ether).

## Příklad 11

## 2-(4-Hydroxyfenylthio)benzylamin

Jako v předešlých příkladech se provede demethylace 2,4 g 2-(4-methoxyfenylthio)benzylaminu zahříváním se 7,0 g hydrochloridu pyridinu na 210 °C po dobu 30 min. Zpracováním se získá 1,8 g (80 %) krystalické báze, t. t. 162 až 163 °C (ethanol). Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu a přidávkou etheru se získá hydrogenmaleinát, který krystalizuje jako hemihydrát a taje při 154 °C (ethanol-ether).

Potřebný výchozí 2-(4-methoxyfenylthio)benzylamin (olejovitá báze; hydrochlorid, t. t. 182 až 182,5 °C (ethanol) se připraví analogicky jako v předešlých příkladech ze známého 2-(4-methoxyfenylthio)benzoylchloridu (Šindelář K. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 1579 (1973)) přes 2-(4-methoxyfenylthio)benzamid, t. t. 178 °C (ethanol).

## Příklad 12

## 2-(2,4-Dihydroxyfenylthio)benzylamin

Jako v předešlých příkladech se provede demethylace 2,75 g 2-(2,4-dimethoxyfenylthio)benzylaminu pomocí 5,0 g bromidu boritého v 30 ml chloroformu. Zpracováním se získá olejovitá báze v 58% výtěžku, jejíž neutralizací chlorovodíkem i kyselinou maleinovou resultují olejovité soli.

Potřebný výchozí 2-(2,4-dimethoxyfenylthio)benzylamin (báze, t. t. 71 až 72 °C (benzen-petrolether); hydrogenmaleinát, t. t. 112 až 113 °C (ethanol); hydrobromid, t. t. 213,5 °C (ethanol)) se připraví ze známého 2,4-dimethoxythiofenolu (Suter C. M., Hansen H. L.: J. Am. Chem. Soc. 55, 2080 (1933); Jacob P. III et al.: J. Med. Chem. 20, 1235 (1977)), přičemž první stupeň se provede takto: K roztoku 62 g hydroxidu draselného v 570 ml vody se přidá postupně 50 g 2,4-dimethoxythiofenolu, 72 g kyseliny 2-jodbenzoové a 1,5 g mědi (katalyzátoru) a směs se vaří za míchání 14 h pod zpětným chladičem. Potom se zfiltruje po přidávce 15 g aktivního uhlí a ochlazený filtrát se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Po stání přes noc se odfiltruje vyloučená kyselina 2-(2,4-dimethoxyfenylthio)benzoová, promyje se vodou a vysuší ve vakuu; 81,4 g (97 %), t. t. 215 až 217 °C (ethanol).

Další postup byl analogický jako v předešlých příkladech a ubíral se přes tyto meziprodukty:

2-(2,4-dimethoxyfenylthio)benzoylchlorid, t. t. 119 až 121 °C (cyklohexan);

2-(2,4-dimethoxyfenylthio)benzamid, t. t. 164,5 až 165,5 °C (ethanol).

### Příklad 13

#### 2-(2,5-Dihydroxyfenylthio)benzylamin

Jako v předešlých příkladech se provede demethylace 2,75 g 2-(2,5-dimethoxyfenylthio)benzylaminu pomocí 5,0 g bromidu boritého ve 30 ml chloroformu. Zpracováním se získá 1,7 g (67 %) krystalické báze tající při 148 až 150 °C (surový produkt bez krystalizace). Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický hydrogenmaleinát, t. t. 150 až 151 °C (ethanol).

Výchozí 2-(2,5-dimethoxyfenylthio)benzylamin se získá analogicky jako v předešlých příkladech ze známého 2,5-dimethoxythiofenolu (Burton H., Hoggarth E.: J. Chem. Soc. 1945, 14) přes tyto meziprodukty:

Kyselina 2-(2,5-dimethoxyfenylthio)benzoová, t. t. 204 až 205 °C (ethanol);

2-(2,5-dimethoxyfenylthio)benzoylchlorid, b. t. 101 až 102 °C (cyklohexan);

2-(2,5-dimethoxyfenylthio)benzamid, t. t. 151 až 152 °C (ethanol).

Samotný 2-(2,5-dimethoxyfenylthio)benzylamin je krystalická látka tající při 76 až 77 °C (benzen-petrolether); hydrogenmaleinát, t. t. 149 až 151 °C (ethanol).

### Příklad 14

#### 2-(3,4-Dihydroxyfenylthio)benzylamin

Jako v předešlých příkladech se provede demethylace 4,1 g 2-(3,4-dimethoxyfenylthio)benzylaminu pomocí 7,5 g bromidu boritého ve 40 ml chloroformu. Zpracováním se získá 3,55 g hydrobromidu žádané látky, tajícího při 191 až 192 °C (ethanol-ether). Báze, uvolněná vodným amoniakem a izolovaná extrakcí chloroformem, taje při 139 až 141 °C (bez krystalizace v surovém stavu).

Potřebný výchozí 2-(3,4-dimethoxyfenylthio)benzylamin se získá analogicky jako v předešlých příkladech ze známé kyseliny 2-(3,4-dimethoxyfenylthio)benzoové (Roberts K. C., Smiles S., J. Chem. Soc. 1929, 863) přes tyto meziprodukty:

2-(3,4-Dimethoxyfenylthio)benzoylchlorid, t. t. 133 až 134 °C (benzen-cyklohexan);

2-(3,4-Dimethoxyfenylthio)benzamid, t. t. 179 °C (ethanol).

Samotný 2-(3,4-dimethoxyfenylthio)benzylamin je krystalickou látkou tající při 68 až 68,5 °C (cyklohexan), který poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 212 až 213 °C (ethanol).

### Příklad 15

#### N,N-Diethyl-2-(4-hydroxyfenylthio)benzylamin

Připraví se jako v předešlých příkladech demethylací N,N-diethyl-2-(4-hydroxyfenylthio)benzylaminu (ve formě hydrochloridu, 2,1 g) zahříváním se 7,5 g hydrochloridu pyridinu 35 min na 210 °C. Zpracováním se získá 1,5 g hydrochloridu žádané látky, t. t. 190 až 192 °C (ethanol).

Výchozí N,N-diethyl-2-(4-methoxyfenylthio)benzylamin se připraví analogicky jako v předešlých příkladech z 2-(4-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, viz příklad 11, přes



N,N-diethyl-2-(4-methoxyfenylthio)benzamid (olejovitý).

Samotný N,N-diethyl-2-(4-methoxyfenylthio)benzylamin je olejovitý, ale poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 151 až 153 °C (ethanol-ether).

#### Příklad 16

N,N-Dipropyl-2-(4-hydroxyfenylthio)benzylamin

Získá se jako v předešlých příkladech demethylací 13,2 g N,N-dipropyl-2-(4-methoxyfenylthio)benzylaminu pomocí 10 g bromidu boritého ve 110 ml chloroformu; 11,2 g surové olejovité báze, která neutralizací ethanolickým chlorovodíkem poskytuje 9,0 g krystalického hydrochloridu tajícího při 225 až 227 °C (ethanol- ether).

Výchozí N,N-dipropyl-2-(4-methoxyfenylthio)benzylamin se připraví analogicky jako v předešlých příkladech z 2-(4-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, viz příklad 11, přes olejovitý N,N-dipropyl-2-(4-methoxyfenylthio)benzamid.

Samotný N,N-dipropyl-2-(4-methoxyfenylthio)benzylamin je olejovitý, ale poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 152 až 154 °C (ethanol-ether).

#### Příklad 17

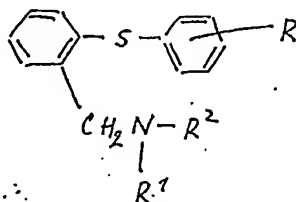
N,N-Di(isopropyl)-2-(4-hydroxyfenylthio)benzylamin

Získá se jako v předešlých příkladech demethylací 13,2 g N,N-di(isopropyl)-2-(4-methoxyfenylthio)benzylaminu pomocí 10 g bromidu boritého ve 110 ml chloroformu. Zpracováním se získá surová olejovitá báze, která se převede na 10,3 g (73 %) krystalického hydrochloridu tajícího při 200 až 202 °C (ethanol-ether).

Výchozí N,N-di(isopropyl)-2-(4-methoxyfenylthio)benzylamin (olejovitá báze; krystalický hydrochlorid, t. t. 148 až 150 °C (acetone-ether)) se získá analogicky jako v předešlých příkladech z 2-(4-methoxyfenylthio)benzoylchloridu, viz příklad 11, přes olejovitý N,N-di(isopropyl)-2-(4-methoxyfenylthio)benzylamin.

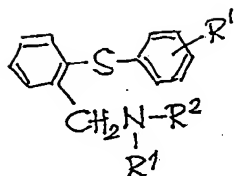
### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

#### 1. Způsob přípravy nových derivátů benzylaminu obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí  $(\text{OH})_n$ , kde n je číslo 1 nebo 2 a v případě, že n je 2, jsou hydroxyskupiny v libovolné poloze,  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou buď stejné a značí atom vodíku, ethyl, n-propyl nebo isopropyl, nebo jsou různé a v tom případě  $\text{R}^1$  je 2-dimethylaminoethyl a  $\text{R}^2$  značí atom vodíku nebo methyl, a jejich soli, vyznačující se tím, že se látky obecného vzorce II



(II),

ve kterém  $R'$  značí  $(OCH_3)_n$ , kde  $n$  je číslo 1 nebo 2 a v případě, že  $n$  je 2, jsou methoxyskupiny v libovolné poloze, a  $R^1$  a  $R^2$  značí totéž jako ve vzorci I, demethylují a získané báze se neutralizují farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se demethylace provádí zahříváním s hydrochloridem pyridinu na teploty 200 až 220 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se demethylace provádí reakcí s bromidem boritým s výhodou v prostředí dichlormethanu, chloroformu nebo chlorbenzenu při teplotě místnosti.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se demethylace provádí zahříváním s 48% kyselinou bromovodíkovou na 120 až 130 °C.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**